Sonder-Abdruck

aus der

Salkowski-Festschrift.

(Sonder-Abdruck aus: Salkowski, Festschrift.)

Zur Frage der Krebskachexie.

Von

Ferdinand Blumenthal,

Berlin.

Die Frage, ob es ein spezifisches Krebsgift gibt, daß zur sogenannten Krebskachexie führt, gilt im allgemeinen als im positiven Sinne entschieden. So konstatierte G. Klemperer[1]), daß das Blutserum eines Krebskranken Hunden injiziert, eine bedeutendere Steigerung des Eiweißumsatzez verursachte, als wenn er Blutserum von Gesunden nahm. Fritz Meyer[2]) hat in Organauszügen von Krebskranken, namentlich in der Milz eine stark erhöhte Giftigkeit gefunden. Diese Arbeiten beweisen, daß die Organe und das Blut von Krebskranken giftiger sind als von Gesunden, nicht aber, daß sie ein spezifisches Gift enthalten, denn auch Organe von anderen nicht Krebskranken dürften eine solche erhöhte Giftigkeit zeigen. Nun glaubten aber einige Autoren, das spezifische Krebsgift dargestellt zu haben. Griffits[3]) stellte aus einem Carcinoma uteri eine giftige Base dar, die kleine Tiere unter Fiebererscheinungen tötete. Er nannte sie Kanzerin. Auch Castelli[4]) fand im Harn im kachektischen Stadium eine äußerst giftige Substanz, die er Krebstoxin nannte und deren Injektion das klinische Bild und die Anämie der Krebskranken erzeugen sollte. Adamkiewicz[5]) extrahierte aus den Krebszellen ein Gift, das Kankroin, das mit dem Neurin identisch sein soll. Kulneff[6]) konstatierte Aethylendiamin und Trimethylamin in den Fäzes und im Gebrochenen eines Kranken mit Magenkrebs.

Ich habe nun auf der Abteilung für Krebsforschung an der 1. med. Klinik eine große Reihe von Untersuchungen angestellt über die Isolierung von giftigen Körpern aus Krebsgeschwülsten. Ich habe

1) G. Klemperer,
2) Fritz Meyer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXIII. S. 563.
3) Griffits, Compt. rend. 118. S. 1350.
4) Castelli, Riforma med. 1896. S. 213.
5) Kongreß f. inn. Med. 1893.
6) Kulneff, Berliner klin. Wochenschr. 1891. No. 44.

Glyzerinextrakte, wässerige Extrakte der verschiedenartigsten Krebsgeschwülste Mäusen und Meerschweinchen eingespritzt, ohne daß dieselben bei Mäusen in Dosen bis 1 ccm, bei Meerschweinchen bis 4 ccm eine Giftwirkung zeigten. Auch als ich die Krebsgeschwülste mit der Buchnerschen Presse bei einem Druck von 350 Atmosphären auspreßte, zeigte der so gewonnene Saft in keiner Weise eine abnorme Giftigkeit für die Versuchstiere. 0,5 bis 1 ccm wurden von Mäusen meist ohne Erscheinung ertragen. Das gleiche war der Fall mit Alkoholfällungen des Preßsaftes. Auch bei krebskranken Menschen, bei denen solche Einspritzungen behufs aktiver Immunisierung bis zu 2 ccm Preßsaft pro Dosis gemacht wurden, konnte nie irgend eine Vergiftungserscheinung nachgewiesen werden. Nur in seltenen Fällen trat leichte Temperaturerhöhung auf, die aber nach kurzer Zeit wieder zurückging. Es geht also aus diesen Untersuchungen hervor, daß ein starkes und in großer Verdünnung wirkendes Krebsgift in den Krebsgeschwülsten bisher nicht nachzuweisen ist.

Damit war aber doch die Frage, ob nicht bei der Krebskrankheit ein spezifisches Gift gebildet wird, noch nicht entschieden. Es war ja doch möglich, daß nur die lebende Krebszelle ein solches Gift absondert, welches in der toten Zelle nur in minimalen Spuren vorgebildet ist. Die Frage konnte nur entschieden werden durch Stoffwechselversuche am Krebskranken, und wenn auch Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken schon in großer Anzahl gemacht worden sind, so sind sie doch nicht vom diesem Gesichtspunkt aus in systematischer Weise geschehen.

Für das Vorhandensein eines solchen Krebsgiftes in der Zirkulation der Krebskranken spricht manches. Vor allem, daß es Kranke gibt, die verhältnismäßig kleine Geschwülste aufweisen und welche sehr schnell unter allgemeinen Vergiftungserscheinungen, die sich namentlich als Coma carcinomatosum charakterisieren, zugrunde gehen. Auf der anderen Seite ist unleugbar, daß es Fälle gibt, in denen eine Krebsgeschwulst lange besteht, ohne wesentliche Störungen des Allgemeinbefindens zu machen und erst dann sich die kachektischen Erscheinungen einstellen, wenn Metastasen sich bilden oder Verjauchung der Geschwulst eintritt. Die Frage, um die es sich handelt, ist folgende: Gibt es eine spezifische Krebskachexie, hervorgerufen durch das bloße Vorhandensein einer Krebsgeschwulst, aus der ein spezifisches Krebsgift abgesondert wird oder aber sind irgendwelche besondere Umstände nötig, damit der im Körper vorhandene Tumor jene Kachexie hervorruft.

Es muß, wenn eine Krebskachexie vorhanden ist, diese sich darin äußern, daß die Stickstoffausfuhr im Harn + Kot die Stickstoffeinfuhr übersteigt. Daß dies in den meisten Krebsfällen der Fall ist, ist O bekannt. So stellte Braunstein im Berliner Krebsinstitut fest, daß ein Carcinoma oesophagi 3,021 g Stickstoff und ein Carcinoma ventriculi 1,813 g Stickstoff pro Tag verlor. In einem dritten Falle von Carcinoma oesophagi betrug der tägliche Stickstoffverlust 10,65 g, an

einem Tage sogar 14,757 g. Es war dies ein Tag, an dem der Kranke gar keine Nahrung aufnahm und nur von seinem eigenen Gewebeeiweiß lebte. Diese Fälle sind solche, in denen die Kranken hungerten und man kann hier den Stickstoffverlust beziehen auf die mangelnde Nahrungsaufnahme, da der Kranke gezwungen war, bei dem Minus an genügend aufgenommenem Stickstoff von seinem eigenen Körperstickstoff zu leben. Wenn wir nun die Werte vergleichen, die ein absolut hungernder Krebskranker liefert, mit denen, die ein sonst gesunder Hungernder zeigt, so kommen wir dazu, zu erkennen, in wie weit der Eiweißzerfall eines hungernden Krebskranken sich unterscheidet von dem des hungernden Gesunden. Ich habe vor fast zwei Jahren Gelegenheit gehabt, eine vollständig gesunde Person, welche die Nahrungsaufnahme fast ganz verweigerte, zu untersuchen. Sie schied an drei Tagen, an denen sie keine Nahrung aufnahm, nachdem sie vorher schon wochenlang unterernährt war, folgende Werte aus: 3,65 g, 5,1 g, 4,34 g Stickstoff. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Angaben anderer Autoren. v. Noorden fand bei einer Melancholika bei zwei bis fünf Hungertagen 4,8, 7,3, 6,8, 5,8 g Stickstoff; Senator konstatierte bei einer weiblichen abstinenten Geisteskranken am vierten Hungertage 6 g Stickstoff; Friedrich Müller fand bei Hungernden in einem Falle im Mittel 6,5, im andern Falle 5,3 g Stickstoff. Die Hungerkünstler Cetti und Succi zeigten zwar in den ersten Hungertagen erheblich höhere Werte: Cetti in den ersten vier Hungertagen 12,9 g im Mittel, Succi 12,8 g; aber abgesehen davon, daß diese Hungerkünstler Wasser zu sich nahmen, was ein großes Ersparnismittel für den Stickstoffzerfall darstellt, zeigte sich, als die Hungerperiode länger ausgedehnt wurde, später 4,6 und 5,8 g im Mittel. Es ist also der Wert, den wir bei einer vollkommen hungernden Krebskranken erhielten, 14,75 g N, weit höher als die Werte bei solchen Leuten, welche ohne eine Krankheit zu haben, keine Nahrung aufnehmen. Daraus könnte man den Schluß machen, daß in diesem Falle der erhöhte Eiweißzerfall zu setzen war auf das Vorhandensein der Krebsgeschwulst. Es handelte sich aber bei dieser Kranken um ein sehr stark zerfallenes Karzinom, in welchem Bakterien einen weiteren Eiweißzerfall hervorgebracht hatten, ferner um eine Pneumonie der beiden Unterlappen, um eine eitrige Peritonitis und Perikarditis, um Atrophie der Leber und um Blutungen im Magen und Darmkanal. Hier war also neben der Geschwulst noch eine Reihe von Organen sekundär erkrankt und wird aus diesen Erkrankungen leichter und richtiger als durch das bloße Vorhandensein von Geschwulst der erhöhte Eiweißzerfall erklärt. Ferner zeigte ein anderer Kranker, der auch ein Oesophaguskarzinom hatte, das aber den Oesophagus nicht so versperrte, daß er keine Nahrung zu sich nehmen konnte, sondern der durch Sondierung soweit gebracht war, daß er täglich 7,68 g Stickstoff im Durchschnitt aufnahm, einen Stickstoffansatz von 1,160 g Stickstoff pro Tag im Durchschnitt oder 9 g Eiweiß oder 45 g Fleisch. Dieser Kranke hatte, ehe durch Sondierung seine Stenose erweitert war, 22 Pfund innerhalb von 3 Monaten abgenommen, und er setzte nunmehr 45 g Fleisch pro Tag an, als die Nahrungs-

aufnahme genügend war. Es war also in diesem Falle von einer Krebskachexie nichts zu merken.

Eine zweite Kranke mit Brustkrebs nahm im Durchschnitt 8 Tage 12,96 g Stickstoff mit der Nahrung auf, sie schied im Harn und Kot zusammen aus im Durchschnitt 11,5 g Stickstoff. Auch diese Kranke setzte eine nicht unbeträchtliche Menge Eiweiß pro Tag an. Daß es sich um ein echtes Karzinom gehandelt hatte, ging aus der nach der folgenden Operation des Brustdrüsenkrebses angestellten mikroskopischen Untersuchung hervor. Diese beiden Fälle zeigen, daß es Krebsfälle gibt, in denen trotz des vorhandenen Krebses eine Kachexie d. i. ein Eiweißzerfall nicht eintritt. Der Eiweißzerfall zeigt sich erst dann, wenn die Nahrungsaufnahme durch den Sitz des Krebses behindert ist, z. B. in der Speiseröhre oder im Magen, oder wenn sekundäre Veränderungen im Organismus durch Metastasenbildung sich einstellen oder Veränderungen in der Krebsgeschwulst selbst durch Bakterien, Ulzeration, Verjauchung, wodurch dann Gifte entstehen, die lebenswichtige Organe in Mitleidenschaft ziehen.

Aus diesen Betrachtungen erklärt es sich auch, warum gerade solche Krebse, wie Uteruskarzinom und Mammakarzinom erst ziemlich spät kachektische Erscheinungen hervorrufen, während eine Krebsgeschwulst in einem für den Stoffwechsel wichtigen Organ, wie in der Leber oder im Magen sehr frühzeitig zu kachektischen Erscheinungen führt. Die Malignität der Krebsgeschwülste beruht also nicht in der Absonderung eines spezifischen Giftes, sondern in der Schädigung der Funktion lebenswichtiger Organe, in der Metastasenbildung in solchen und in der Neigung zum geschwürigen Zerfall.

Dieser Satz erhält eine weitere Stütze durch die Untersuchung der Ausscheidung der einzelnen Salze. Aus den Arbeiten von Laudenheimer und Braunstein geht hervor, daß die Befunde über Kochsalzretention beim Krebskranken nur beruhen auf der mangelhaften Nahrungsaufnahme. Ich habe Gelegenheit gehabt, bei der schon erwähnten Hungernden die Kochsalzausscheidung zu untersuchen und fand in 5 Tagen Werte zwischen 0,3—1,1 g pro Tag. Auch die Vermehrung der aromatischen Körper bei Krebskranken, wie sie von Senator, Brieger, mir und von Lewin im Berliner Institut für Krebsforschung festgestellt worden sind, findet sich nur bei kachektischen Krebskranken. Besonders sind hierfür wichtig die von Carl Lewin gemachten Angaben, daß viel mehr als die bakteriellen Vorgänge der Gewebszerfall bei der Ausscheidung aromatischer Substanz eine Rolle spielt. Insbesondere trifft dies zu für das Phenol und gerade für das Phenol haben Friedrich Müller und andere so enorme Werte beim hungernden Menschen auftreten sehen. Ich selbst fand bei einer Hungernden an zwei Tagen der absoluten Nahrungsverweigerung 112 und 127[1]) mg Phenol und später als die Nahrungs-

---

1) Das Phenol war im wesentlichen als Parakresol im Harn enthalten und zum größten Teil als Glykuronsäure, der Harn drehte 1,3 pCt. links. (Linksdrehung auf Traubenzucker berechnet.

aufnahme besser wurde, sank die Phenolmenge auf 50—70 mg pro Tag, um in der kurzen Zeit, in der die Kranke za. 1100 Kalorien pro Tag nahm, auf 16 mg zu sinken. Man ist fast versucht, daraus den Schluß zu ziehen, daß der Gesunde um so weniger Phenol ausscheidet, je mehr Nahrung er in seinem Darm hat. Und dabei soll das Phenol nur durch Darmfäulnis resp. Bakterien entstehen können. Ganz analoge Resultate teilt Lewin in seinen Versuchen mit und daraus ergibt sich eben, daß bei der Krebskrankheit nicht ein spezifisches Krebsgift die Phenolvermehrung verursacht, sondern die Ursachen, welche bei jeder beliebigen Kachexie obwalten. Es mag an dieser Stelle bemerkt werden, daß gerade beim hungernden Menschen die Phenolausscheidung so enorm ist, während die Indikanausscheidung minimal ist. Die Indikanausscheidung ist nun beim Krebskranken, wie wir ebenfalls insbesondere durch Senator wissen, meist erhöht, aber doch nur dann, wenn wir sekundäre Zersetzungsprozesse bakterieller Natur haben oder bei Karzinom der Leber, welches Organ, wie aus Lewins Versuchen hervorzugehen scheint, möglicherweise für die Indikanbildung in Betracht kommt. Ebenfalls zeigt sich eine Abweichung in der Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren beim hungernden und kachektischen Karzinomatösen. Bei der von mir untersuchten Hungernden waren die Werte an flüchtigen Fettsäuren, welche ich erhielt, ganz außerordentlich gering, 2—8 ccm $^1/_{10}$ Normallauge wurden durch die 24stündige Harnmenge neutralisiert, während beim gesunden normal Ernährten ein Wert um 50 gefunden wird. Bei kachektischen Krebskranken sehen wir nun meist weit größere Werte als 2—8 der flüchtigen Fettsäuren, auch wenn so gut wie keine Nahrung mehr genommen wird, z. B. 25, 38, 32. Die flüchtigen Fettsäuren sind nun aber diejenigen Substanzen, von welchen man sagen kann, daß sie nur entstehen durch bakterielle Zersetzung, in erster Linie aus den Kohlehydraten, dann aber auch aus den Eiweißkörpern; und je stärker die Zersetzung im Darm ist, umsomehr flüchtige Fettsäuren werden gebildet und ausgeschieden. Wir dürften also die relative Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren bei hungernden Krebskranken, wenn wir dieselben mit hungernden, nicht organisch erkrankten Menschen vergleichen, zu beziehen haben auf bakterielle Zersetzung, und so dürfte sich auch die Angabe von Rosenfeld erklären, welcher bei Magenkarzinom besonders hohe Werte von flüchtigen Fettsäuren fand.

Wir sehen aus diesen Untersuchungen, daß der nicht kachektische Krebskranke sich durch seinen Stoffwechsel überhaupt nicht unterscheidet von dem Stoffwechsel anderer Nichtkachektischer; der kachektische Krebskranke aber zeigt dann im Gegensatz zu anderen kachektischen Kranken eine vermehrte Indikanausscheidung und Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren, wenn stärkere Fäulnisprozesse durch seinen Tumor bedingt sind.

Wir kommen also auch bei der weiteren Betrachtung des Stoffwechsels der Krebskranken zu dem Ergebnis, daß es ein spezifisches Krebsgift nicht gibt, welches etwa von der Krebszelle abgesondert wird und dadurch eine Veränderung des Stoffwechsels im Sinne einer Kachexie bei Krebskranken

bedingt, sondern alle Veränderungen im Stoffwechsel, welche wir nachweisen können, sind hervorgerufen einerseits durch die verringerte Nahrungsaufnahme, andererseits durch sekundäre Erkrankungen von solchen Organen, welche für den Stoffwechsel von Wichtigkeit sind, sowie durch vermehrte bakterielle Prozesse.

Ist nun die Tumorzelle anders zusammengesetzt als die anderen Körperzellen, weshalb sie dem Organismus als etwas Fremdes und infolgedessen Schädliches erscheint? Die chemischen Untersuchungen, die H. Wolff im Berliner Institut für Krebsforschung nach dieser Richtung angestellt hat, haben ergeben, daß die Krebsgeschwülste sehr arm an Globulinen und verhältnismäßig reich an Albuminen sind. Dieser Unterschied in der Zusammensetzung der Krebsgeschwulst von anderen Geweben zeigt, daß in der gewöhnlichen Epithelzelle eine chemische Veränderung stattgefunden haben muß, wodurch sie zur Krebszelle geworden ist. Auch die Untersuchung, welche H. Wolff am Melanin eines Melanosarkoms gemacht hat, zeigte, daß dieses Melanin keineswegs identisch ist mit dem Melanin im Auge, sodaß es sich nicht etwa bloß um einen Transport dieses Melanins aus dem Innern des Auges in die Lebergeschwulst hinein gehandelt haben kann, sondern es liegt hier ein ganz neuer Körper vor, der zu dem Augenmelanin keine weitere Beziehung zu haben scheint.

Wir haben also gesehen, daß die malignen Geschwülste quantitativ in Bezug auf die einzelnen Eiweißkörper sich erheblich von sonstigem Körpergewebe unterscheiden; ferner, daß in ihnen ein Pigment auftritt, ein Melanin, dessen Vorkommen außer im Sarkom nicht nachgewiesen werden konnte. Die nächste Frage wird sein, ob auch die Albumine und Globuline der Tumoren sich qualitativ ebenso unterscheiden von den übrigen Gewebsalbuminen und -Globulinen wie das Melanin des Melanosarkoms von anderen Melaninen. Soviel aber kann heute schon gesagt werden, daß der chemische Bau der malignen Gewebe so sehr von anderm Gewebe abweicht, daß darin auch ein Grund ihrer besonderen biologischen Eigenschaften gesehen werden kann.
